

## ВЛИЯНИЕ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОТИПА HLA-DRB1\* НА РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Старшинова А.А.<sup>1</sup>, Корнева Н.В.<sup>1</sup>, Довгалюк И.Ф.<sup>1</sup>, Павлова М.В.<sup>1</sup>, Павлова И.Е.<sup>2</sup>, Бубнова Л.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Туберкулез, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), продолжает представлять серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире. Ухудшение социально-экономических условий жизни населения усложняет эпидемическую ситуацию по туберкулезу в России, что ведет к увеличению остро прогрессирующих и осложненных форм туберкулеза у детей и, как следствие, к ухудшению структуры его клинических форм. Цель: определить влияние аллелей генотипа HLA-DRB1 на развитие туберкулеза у детей.

Обследованы 188 детей в возрасте от 3 до 14 лет с различными проявлениями туберкулезной инфекции. После проведения стандартного фтизиатрического комплекса обследования с включением МСКТ-грудной клетки, проведено генотипирование аллелей HLA-DRB1. Определение активности туберкулезной инфекции проводили с помощью постановки иммунологических тестов: проба Манту 2ТЕ, ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный – ДИАСКИНТЕСТ®). Лучевую диагностику выполняли на многосрезовом спиральном компьютерном томографе «Aquilion-32» (фирма Toshiba). Молекулярно-генетическое типирование аллелей генов HLA-DRB1 выполняли посредством полимеразной цепной реакции (PCR-SSP) с помощью стандартных коммерческих наборов реагентов PROTRANS Ceclerplate System Protrans HLA-DRB1\*. На основании полученных данных были сформированы 2 группы: I-я группа – 90 здоровых, инфицированных МБТ детей, II-я группа – 98 детей, больных туберкулезом. Сравнение частоты распределения аллелей гена HLA-DRB1\* проводилось с группой контроля (n = 346). Статистическая обработка генетического материала включала расчет и анализ следующих показателей: частоты распределения антигена (F), критерия  $\chi^2$  (Хи-квадрат), величины относительного риска (RR), этиологической фракции (EF), превентивной фракции (PF).

У пациентов II группы (дети, больные туберкулезом) достоверно часто определялся \*04 аллель HLA-DRB1\* по сравнению с I группой (здоровые дети, инфицированные МБТ) (36,7% против 21,1%,  $\chi^2 = 10,08$ ;  $p < 0,01$ ), который может считаться предрасполагающим для развития заболевания туберкулезом. В то же время \*07 (14,3% против 27,5%,  $\chi^2 = 7,15$ ,  $p < 0,01$ ) и \*15 (18,4% против 28,3%,  $\chi^2 = 3,92$ ;  $p < 0,01$ ) аллели HLA-DRB1\* встречались достоверно редко, что свидетельствует об их протективной роли.

\*04 аллель генотипа HLA-DRB1\* является предрасполагающим, тогда как \*07 и \*15 аллели имеют протективное значение в развитии туберкулеза у детей.

**Ключевые слова:** дети, диагностика, иммуногенетика, туберкулез, HLA-DRB1

### Адрес для переписки:

Старшинова Анна Андреевна  
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ  
191036, Россия, Санкт-Петербург, пр. Лиговский, 2-4.  
Тел.: 8 (905) 204-38-61.  
Факс: 8 (812) 579-25-73.  
E-mail: starshinova\_777@mail.ru

### Address for correspondence:

Starshinova Anna A.  
St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology  
191036, Russian Federation, St. Petersburg, Ligovskiy av., 2-4.  
Phone: 7 (905) 204-38-61.  
Fax: 7 (812) 579-25-73.  
E-mail: starshinova\_777@mail.ru

### Образец цитирования:

А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгалюк, М.В. Павлова, И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова, «Влияние аллелей генотипа HLA-DRB1\* на развитие туберкулеза у детей» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3. С. 275–280.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-275-280

© Старшинова А.А. и соавт., 2015

### For citation:

A.A. Starshinova, N.V. Korneva, I.F. Dovgalyuk, M.V. Pavlova, I.E. Pavlova, L.N. Bubnova, "Influence of HLA-DRB1\* allelic sets on the development of tuberculosis in children", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 275–280. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-275-280

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-275-280>

## INFLUENCE OF HLA-DRB1\* ALLELIC SETS ON THE DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Starshinova A.A.<sup>a</sup>, Korneva N.V.<sup>a</sup>, Dovgalyuk I.F.<sup>a</sup>, Pavlova M.V.<sup>a</sup>,  
Pavlova I.E.<sup>b</sup>, Bubnova L.N.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** According to the WHO data, tuberculosis still represents a serious public health problem worldwide. Deterioration of socio-economic conditions in the population complicates epidemic situation for tuberculosis in Russia, thus leading to increase in acute progressive and complicated forms of tuberculosis in children and, consequently, to worsening structure of its clinical forms. Objectives: to determine associations between certain HLA-DRB1 alleles and risk of tuberculosis development in children.

We examined 188 children aged from 3 to 14 years with various manifestations of tuberculous infection. Along with thorough examination of the patients, including multi-spiral CT scans of chest, we undertook genotyping of HLA-DRB1 alleles. Activity of tuberculous infection was determined by a set of immunological tests, i.e., tuberculin skin test, DIASKINTEST® (recombinant allergen of tuberculosis - DIASKINTEST®). X ray diagnostics was performed with multi-spiral «Aquilion-32» computed tomograph (Toshiba), according to standard procedures. Molecular genetic typing of HLA-DRB1 alleles was performed by polymerase chain reaction (PCR-SSP), using standard commercial kits PROTRANS Ceclerplate System Protrans HLA-DRB1\*. The children were divided into two groups: I group, 90 healthy children, II group, 98 children with tuberculosis. A comparisons group consisted of healthy donors (n = 346). Statistical processing of genetic material included evaluation and analysis of the following parameters: frequency distribution of the antigen (F),  $\chi^2$  criterion for significance (chi-square), the relative risk ratio (RR), etiologic fraction (EF), preventive fraction (PF).

Children of the II group had significantly higher \*04 allele HLA-DRB1\*, as compared with control group (36.7% vs. 21.1%,  $\chi^2 = 10.08$ ;  $p < 0.01$ ). This finding may suppose a predisposal of these allele carriers to development of tuberculosis. At the same time, the rates of \*07 (14.3% vs. 27.5%,  $\chi^2 = 7.15$ ,  $p < 0.01$ ) and \*15 (18.4% vs. 28.3%,  $\chi^2 = 3.92$ ;  $p < 0.01$ ) HLA-DRB1\* alleles were significantly lower, thus suggesting a protective effect of this allele.

\*04 allele seems to be a predisposing factor, whereas \*07 and \*15 alleles are protective for development of tuberculosis in children.

**Keywords:** children, diagnostic, immunogenetic, tuberculosis, HLA-DRB1

### Введение

Туберкулез, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), продолжает представлять серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире. Ухудшение социально-экономических условий жизни населения усложняет эпидемическую ситуацию по туберкулезу в России, что ведет к увеличению остро прогрессирующих и осложненных форм туберкулеза у детей и, как следствие, к ухудшению структуры его клинических форм [1, 2, 5, 6].

Как известно, туберкулез — мультифакториальное заболевание. При взаимодействии организма с *M. tuberculosis* происходит активация собственного иммунитета, регуляция которого в значительной степени зависит от HLA-генотипа [8]. Попытки найти комбинации HLA-генов, ассоциированных с развитием инфекционного процесса у человека, доказать взаимосвязь изменений иммунного ответа продолжаются на протяжении многих лет.

Изучение влияния системы HLA на развитие и течение туберкулезной инфекции началось еще в 90-е годы. М.М. Авербах (1986), И.Ф. Довгальюк (1993), Л.Е. Пospelов (2003), В.Ю. Мишин и соавт. (2005) работали в данном направлении с помощью применения серологических методов определения HLA-специфичностей. Внедрение новых методов молекулярно-генетического типирования позволило выявить ассоциации отдельных аллелей или групп аллелей HLA-генов с развитием инфекционного процесса, в том числе туберкулезного [3, 4, 7].

Исследований, посвященных изучению влияния аллелей HLA-DRB1 в развитии туберкулеза у детей, в настоящее время нет, однако выявление данных связей позволит осуществлять индивидуальный прогноз развития туберкулеза у ребенка.

В связи с этим работа по определению иммуногенетических маркеров, ассоциированных с развитием туберкулезного процесса у детей или определяющих устойчивость к этому заболеванию, является исключительно актуальной

как для современной фтизиатрии, так и иммуногенетики.

**Цель исследования** – установить ассоциативные связи между HLA-DRB1 фенотипом и развитием туберкулеза у детей.

## Материалы и методы

В клиниках ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава РФ (отделение детской фтизиатрии и хирургии костно-суставного туберкулеза у детей и подростков) и в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с 2008 по 2013 г. обследовано 188 детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Группа популяционного контроля для сравнения результатов HLA-типирования представлена 346 здоровыми взрослыми жителями Северо-Западного региона России (доноры крови).

В возрасте от 3 до 6 лет обследовано 83 ребенка (44,1%) и от 7 до 14 лет – 105 детей (55,9%). В возрастных группах число мальчиков и девочек значительно не отличалось.

Каждый второй ребенок был выявлен при проведении массовой туберкулинодиагностики (47,2%). Каждый третий ребенок направлен на обследование в ПТД по контакту с больным туберкулезом (34,1%) и каждый четвертый – с наличием жалоб (17,5%). В младшем возрастном периоде, от 3 до 6 лет, выявление детей с жалобами происходило в два раза чаще, чем в возрасте от 7 до 14 лет. В периоде раннего инфицирования МБТ находилась одна треть обследованных детей (30,9%) – практически все младшего возраста.

В большинстве случаев дети (157 человек, 83,7%) были вакцинированы БЦЖ в родильном доме, однако только 53 (33,7%) из них – эффективно.

О сроке инфицирования МБТ судили по чувствительности к туберкулину в реакции Манту с 2 ТЕ за все годы жизни детей. Период раннего инфицирования был диагностирован у каждого второго ребенка, в 80 (42,3%) случаях отмечен срок инфицирования МБТ от 2 до 5 лет, значительно реже – свыше 5 лет (в 12 случаях, 6,7%).

На основании полученных данных наличие туберкулеза исключили у 90 (47,9%) детей (I группа), диагностировали у 98 детей (II группа).

Проведен стандартный комплекс фтизиатрического обследования с включением иммунологических, иммуногенетических и лучевых методов. Определение активности туберкулезной инфекции проводили с помощью постановки иммунологических проб и тестов: проба Манту 2ТЕ, ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный – ДИАСКИНТЕСТ®). Лучевую диагностику выполняли на многосрезовом спиральном компьютерном томографе «Aquilion-32» (фирма Toshiba) по стандартной методике.

Молекулярно-генетическое типирование генов главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DRB1) выполняли на уровне базового разрешения посредством полимеразной цепной реакции (PCR-SSP) с панелью сиквенс-специфических праймеров с помощью стандартных коммерческих наборов реагентов PROTRANS Ceclerplate System Protrans HLA-DRB1\*, позволяющих определить следующие группы аллелей HLA DRB1: \*01, \*03, \*04, \*07, \*08, \*09, \*10, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15, \*16.

Обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Word Excel 2007, а также пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы Stat.Soft. Inc. (США) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Статистическая обработка результатов иммуногенетического обследования включала расчет и анализ следующих показателей: частоты распределения антигена (F), величины относительного риска (RR), этиологической фракции (EF), превентивной фракции (PF), достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$  (Хи-квадрат) (Svejgaard A., 1994).

## Результаты и обсуждение

Было проведено типирование аллелей гена HLA-DRB1\* и определение их встречаемости в группе инфицированных МБТ (здоровых) детей I группы (n = 90) и больных туберкулезом детей II группы (n = 98). Сравнение частоты распределения аллелей гена HLA-DRB1\* проводилось с группой контроля (n = 346).

На основании результатов иммуногенетического обследования двух выделенных групп детей установлены особенности и различия. В таблице 1 представлены данные распределения аллелей гена HLA-DRB1\* у больных туберкулезом детей (II группа, n = 90) в сравнении с группой контроля. Как видно из представленной таблицы, у больных туберкулезом детей достоверно чаще (36,7%), чем в группе популяционного контроля (21,1%), встречается HLA-DRB1\*04 ( $\chi^2 = 10,08$ ;  $p < 0,01$ ). Показатель относительного риска (RR) – 2,17 – и этиологической фракции (EF) – 0,19 – указывают на предрасполагающую роль этой группы аллелей в развитии туберкулезного процесса. Кроме того, в этой же группе отмечена более редкая встречаемость аллелей HLA-DRB1\*07 (14,3% против 27,5%,  $\chi^2 = 7,15$ ,  $p < 0,01$ ) и 15\* (18,4% против 28,3%,  $\chi^2 = 3,92$ ;  $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об их протективной роли в развитии специфического процесса. Это подтверждено расчетом показателя превентивной фракции – PF (0,15 и 0,12 соответственно).

**ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА HLA-DRB1\* У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ**

HLA специфичность	Распределение аллелей HLA-DRB1* (% , n)		$\chi^2$	p	RR	EF (%)	PF (%)
	Больные дети (II) (n = 98)	Группа контроля (n = 346)					
DRB1*01	28,6 (28)	24,0 (84)	0,74	–	–	–	–
DRB1*03	11,2 (11)	16,5 (57)	1,62	–	–	–	–
DRB1*04	36,7 (36)	21,1 (73)	10,08	p < 0,01	2,17	0,19	–
DRB1*07	14,3 (14)	27,5 (95)	7,15	p < 0,01	0,44	–	0,15
DRB1*08	6,1 (6)	6,1 (21)	0,001	–	–	–	–
DRB1*09	4,1 (4)	2,3 (8)	0,9	–	–	–	–
DRB1*10	1,1 (1)	2,6 (9)	0,86	–	–	–	–
DRB1*11	22,4 (22)	22,3 (77)	0,001	–	–	–	–
DRB1*12	6,1 (6)	4,1 (14)	0,7	–	–	–	–
DRB1*13	28,6 (28)	23,7 (82)	0,97	–	–	–	–
DRB1*14	0	3,8 (13)	3,79	–	–	–	–
DRB1*15	18,4 (18)	28,3 (98)	3,92	p < 0,01	0,56	–	0,12
DRB1*16	7,1 (7)	7,2 (25)	0,001	–	–	–	–

**ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА HLA-DRB1\* У ИНФИЦИРОВАННЫХ МБТ (I) И БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ (II)**

HLA специфичность	Распределение аллелей гена HLA-DRB1* (% , n)				
	Больные (n = 98)	$\chi^2$	Инфицированные МБТ (n = 90)	группа контроля (n = 346)	$\chi^2$
DRB1*01	28,6 (28)	0,0085	26,7 (24)	24,0 (84)	0,21
DRB1*03	11,2 (11)	0,43	14,5 (13)	16,5 (57)	0,21
DRB1*04	36,7 (36)**	9,55	16,7 (15)	21,1 (73)	0,87
DRB1*07	14,3 (14)	1,51	21,1 (19)	27,5 (95)	1,48
DRB1*08	6,1 (6)	1,18	7,8 (7)	6,1 (21)	0,34
DRB1*09	4,1 (4)	1,59	1,1 (1)	2,3 (8)	0,5
DRB1*10	1,1 (1)	0,004	1,1 (1)	2,6 (9)	0,7
DRB1*11	22,4 (22)	2,77	33,3 (30)*	22,3 (77)	4,7
DRB1*12	6,1 (6)	0,027	5,5 (5)	4,1 (14)	0,39
DRB1*13	28,6 (28)	0,14	31,2 (28)	23,7 (82)	2,07
DRB1*14	0	0	0	3,8 (13)	3,48
DRB1*15	18,4 (18)	0,43	22,2 (20)	28,3 (98)	1,35
DRB1*16	7,1 (7)	0,19	5,5 (5)	7,2 (25)	0,31

**Примечание.** \* – p < 0,05 – достоверные различия между группой II и группой контроля; \*\* – p < 0,01 – достоверные различия между II и I группой.

Сравнение распределения аллелей генов HLA-DRB1\* у инфицированных МБТ детей (I группа) и больных туберкулезом (II группа), а также с группой контроля представлены в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, сравнительный анализ распределения аллелей HLA-DRB1\* у здоровых детей (I группа) и в группе контроля показывает, что частоты встречаемости аллелей HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*07 и HLA-DRB1\*15 значимо не различаются. В группе обследуемых чаще по сравнению с группой контроля встретился 11\* аллель (33,3% против 22,3%),

что, вероятно, связано с перераспределением частот, поскольку в обследуемых группах встретились не все специфичности из числа возможных (DRB1\*14 не встретился ни разу, поскольку является достаточно редкой специфичностью).

Значимые различия по распределению аллелей гена HLA-DRB1\* у детей I и II групп получены только по встречаемости \*04 аллеля, который у больных туберкулезом пациентов определялся более чем в два раза чаще (36,7% против 16,7% соответственно). Реже в этой же группе детей, больных туберкулезом, встречались аллели, обладаю-

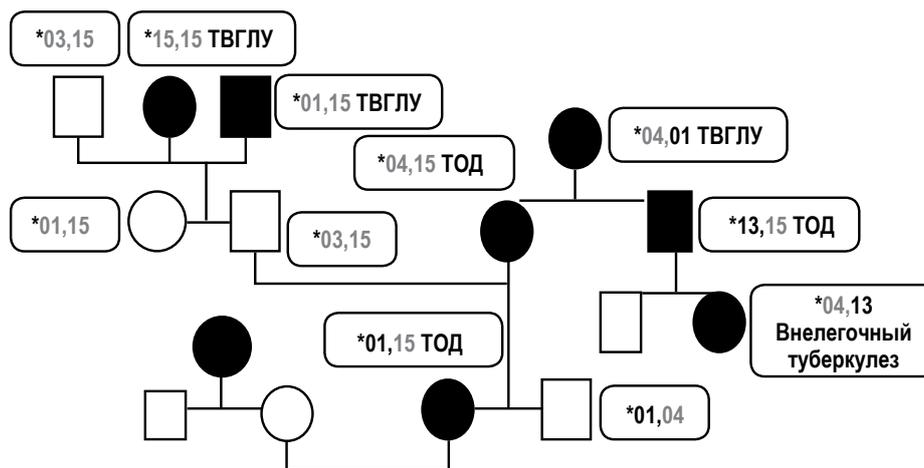


Рисунок 1. Распределение аллелей гена HLA-DRB1\* в семье с отягощенной наследственностью по туберкулезу

● больные женского пола ○ здоровые женского пола ■ больные мужского пола □ здоровые мужского пола

шие протективной активностью – \*07 и 15\*, что является вполне закономерным.

Нами было проанализировано распределение аллелей гена HLA-DRB1\* в семье с отягощенной наследственностью по туберкулезу, которое позволяет наглядно продемонстрировать значимость наличия предрасполагающего и протективных аллелей гена HLA-DRB1\* для развития заболевания и формирования различных форм туберкулеза.

**Клинический пример.** Ребенок Н. (5 л.), из семейного контакта по туберкулезу, выявлен по нарастанию чувствительности к туберкулину. И.б. № 104, после проведенного углубленного обследования поставлен диагноз туберкулез внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной, бронхопульмональной групп в фазе инфильтрации, осложненный очагами отсевов в С6 правого легкого. При иммуногенетическом обследовании установлен фенотип: HLA-DRB1\*04,01.

Были обследованы родители, бабушки, дедушки, а также брат матери с женой и детьми (мальчик – 13 лет, девочка – 8 лет).

По результатам иммуногенетического типирования прослежена передача предрасполагающего \*04 аллеля и 15\* аллеля, обладающего протективным эффектом, гена HLA-DRB1\* как по линии матери, так и по линии отца (рис. 1).

Родители ребенка перенесли туберкулез органов дыхания (ТОД) – инфильтративный

туберкулез легких (МБТ+) до его рождения. При этом мать является носителем предрасполагающего иммуногенетического маркера HLA-DRB1\* 04, который передан ребенку. Бабушка со стороны отца, с генотипом HLA-DRB1\* 04,\*13, перенесла внелегочную форму туберкулеза. HLA-DRB1\* 04\* по материнской линии передан от дедушки, имеющего генотип HLA-DRB1\*01,\*04. Бабушка по материнской линии перенесла инфильтративный туберкулез легких. Брат матери (HLA-DRB1\*03,\*15) и его жена (HLA-DRB1\*01,\*15) не болели туберкулезом, однако их двое детей, девочка 8 лет (HLA-DRB1\*15,\*15) и мальчик 13 лет (HLA-DRB1\*01,\*15), перенесли малую форму туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Течение заболевания было стертым, с незначительными клиническими проявлениями интоксикационного синдрома, также как у их двоюродной сестры, несмотря на наличие множественного тесного семейного контакта, что, вероятно, связано с наличием протективного аллеля DRB1\*15.

Таким образом, полученные данные демонстрируют значимость генетического статуса в развитии туберкулезной инфекции у детей. Наличие в генотипе HLA-DRB1\* \*04 аллеля свидетельствует о предрасположенности к развитию туберкулеза у детей, тогда как \*07 и \*15 аллели имеют протективное значение.

## Список литературы / References

1. Аксенова В.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI в. // Вестник Росздравнадзора, 2013. № 3. С. 19-23. [Aksyonova V.A., Sevostyanova T.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children and adolescents in Russia at the beginning of the XXI century. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*, 2013, no. 3, pp. 19-23. (In Russ.)]
2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической службы и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туберкулез и болезни легких, 2014. Т. 91, № 3. С. 40-46. [Aksyonova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostyanova T.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children in Russia and the problem of TB service and general

pediatric services for prevention and early detection of the disease. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Disease*, 2014, Vol. 91, no. 3, pp. 40-46. (In Russ.)]

3. Арчакова Л.И., Кноринг Б.Е., Павлова М.В., Смирнов М.Н. Иммуногенетический профиль больных туберкулезом легких и возможности совершенствования терапии // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. 2009. № 2. С. 61-66. [Archakova L.I., Knoring B.E., Pavlova M.V., Smirnov M.N. Immunogenetic profile of patients with pulmonary tuberculosis and possibilities of its therapy perfection. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11 = Bulletin of St. Petersburg State University*, 2009, no. 2, pp. 61-66. (In Russ.)]

4. Хайтов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Сароянц Л.В. Полиморфизм генов иммунного ответа и его роль в противомикробной защите // Иммунология, 2013. Т. 34, № 3. С. 132-144. [Khaitov R.M., Alexeev L.P., Boldyreva M.N., Saroyants L.V. Polymorphism of immune response genes and its protective role against infections. *Immunologiya = Immunology*, 2013, Vol. 34, no. 3, pp. 132-144. (In Russ.)]

5. Левашев Ю.Н., Шеремет А.В., Гришко А.Н. Динамика развития эпидемической ситуации с туберкулезом на территориях северо-западного федерального округа РФ в 2001-2006 гг. // Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2008. Т.85, № 12. С. 3-5. [Levashev Y.N., Sheremet A.V., Grishko A.N. The dynamics of the epidemic situation of tuberculosis in the North-West Federal District of Russia in 2001-2006. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, Vol. 85, no. 12, pp. 3-5. (In Russ.)]

6. Овсянкина Е.С., Серебрякова Т.В., Губкина М.Ф., Авербах М.М. Туберкулинодиагностика у детей с отягощенным аллергическим анамнезом // Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2008. № 5. С. 25-29. [Ovsyankina E.S., Serebriakova T.V., Gubkina M.F., Auerbach M.M. Tuberculin in children with a history of allergic history. *Problemy tuberkuleza i bolezney liogkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, no. 5, pp. 25-29. (In Russ.)]

7. Дорошенкова А.Е., Ставицкая Н.В. Генетические особенности детей, больных различными формами туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и болезни легких, 2011. Т. 88, № 4. С. 132. [Doroshenkova A.E., Stavitskaya N.V. Genetic characteristics of children with different forms of pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Disease*, 2011, Vol. 88, no. 4, p. 132. (In Russ.)]

8. Frodsham A.J., Hill A.V.S. Genetic of infections disease. *Hum. Mol.Genet.*, 2004, Vol. 69, pp.187-194.

---

**Авторы:**

**Старшинова А.А.** — д.м.н., руководитель отдела фтизиопульмонологии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Корнева Н.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения детской фтизиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Довгальук И.Ф.** — д.м.н., профессор, руководитель отделения детской фтизиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Павлова М.В.** — д.м.н., профессор, руководитель отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Павлова И.Е.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Бубнова Л.Н.** — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

---

**Authors:**

**Starshinova A.A.**, PhD, MD (Medicine), Chief, Department of Phthysiopulmonology, St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Korneva N.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Pediatric Phthysiopulmonology, St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Dovgalyuk I.F.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Department of Pediatric Phthysiopulmonology, St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Pavlova M.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Department of Tuberculosis Therapy, St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Pavlova I.E.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, St. Petersburg, Russian Federation

**Bubnova L.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 20.01.2015  
Отправлена на доработку 02.03.2015  
Принята к печати 11.03.2015

---

Received 20.01.2015  
Revision received 02.03.2015  
Accepted 11.03.2015